

На правах рукописи

РЫБАКОВ СЕРГЕЙ МЕФОДЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЛКИЛ- И АЛКЕНИЛФОСФОНАТОВ,
β-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АМИНООРГАНИЛЬНЫМИ
ГРУППИРОВКАМИ**

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2009

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина" Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Хусаинова Наркис Габбасовна

Официальные оппоненты: член-корреспондент РАН, доктор
химических наук, профессор
Миронов Владимир Фёдорович

доктор химических наук, доцент
Стойков Иван Иванович

Ведущая организация: Казанский государственный
технологический университет

Защита диссертации состоится « » сентября 2009 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 по химическим наукам при Казанском государственном университете им. В.И. Ульянова-Ленина по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18 (Бутлеровская аудитория).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета. С авторефератом можно ознакомиться на сайте КГУ (www.ksu.ru).

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская 18, Казанский государственный университет, Научная часть.

Автореферат разослан "___" августа 2009 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 212.081.03
кандидат химических наук, доцент

М.А. Казымова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Развитие методов синтеза производных аминокислот является одним из важнейших направлений современной химии фосфорорганических соединений (ФОС), что связано, прежде всего, с широкими возможностями их практического применения. Среди этих соединений найдены вещества, проявляющие антибактериальную, противовирусную, противогрибковую активность, экстрагенты металлов, комплексообразователи и т.д. Синтез и исследование свойств этих соединений способствуют решению ряда фундаментальных проблем теоретической элементоорганической химии, таких как изучение взаимосвязи электронной и пространственной структур молекул с их реакционной способностью, специфики, вносимой присутствием фосфорильной группы, регио- и стереохимии реакций. Повышенная реакционная способность алленовых и винильных производных кислот четырехкоординированного фосфора открывает возможность эффективного синтеза новых β -аминофункционализированных ФОС на основе ранее не изученных реакций присоединения к ним азотсодержащих бифункциональных нуклеофильных реагентов и гетероциклических соединений. К настоящему времени описано крайне мало фосфорорганических соединений, содержащих в молекуле более одной аминокислотной группы, тогда как сочетание таких фрагментов, вероятно, приведет к появлению новых практически полезных свойств. Данные о строении образующихся продуктов исследуемых реакций, закономерностях их превращений позволят прогнозировать поведение непредельных ФОС в родственных реакциях и будут способствовать осуществлению синтеза полифункциональных ФОС заданной структуры.

В этой связи настоящая работа, посвященная синтезу и изучению свойств новых алкил- и алкенилфосфонатов, содержащих аминокислотные группировки, является актуальным исследованием, ориентированным на направленный синтез практически значимых ФОС.

Целью работы является синтез новых потенциально практически значимых β -аминофункционализированных фосфонатов на основе реакций ненасыщенных производных кислот четырехкоординированного фосфора с азотсодержащими бифункциональными реагентами и гетероциклическими соединениями, изучение их строения и свойств.

Научная новизна работы и выносимые на защиту положения:

- На основе реакций присоединения азотсодержащих бифункциональных реагентов к винильным и алленовым производным четырехкоординированного фосфора синтезирован ряд новых полифункциональных фосфорилированных алканов и алкенов, обладающих биологической активностью.

- Впервые при изучении реакции винил- и алленилфосфонатов с такими диаминами, как 1,2-диаминоэтан, 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин, 4,9-диокса-1,12-додекандиамин показано, что нуклеофильное присоединение диаминов происходит с ориентацией атома азота к β -углеродному атому непредельного субстрата. Установлено, что, варьируя соотношение исходных реагентов, можно синтезировать аддукты с участием одной или обеих аминогрупп диаминов.

- Обнаружено, что реакция дибутилвинилфосфоната с этаноламином протекает регио- и хемоселективно с участием только аминогруппы бифункционального нуклеофильного реагента.

- Впервые изучены реакции эфиров 3-метил-1,2-бутадиенилфосфоновой кислоты с 1,10-диаза-18-крауном-6. Показано, что молекулы продуктов присоединения состоят из двух 1-фосфорил-3-метилбут-2-еновых фрагментов, связанных между собой краун-эфирным мостиком, с анти-расположением фосфорорганических групп относительно плоскости макроцикла. Во взаимодействии принимает участие 1,2-кратная связь фосфорилалленов.

- Установлено, что взаимодействие имидазола с алленил- и винилфосфонатами происходит с ориентацией атома азота гетероцикла к β -

углеродному атому непредельного субстрата. Впервые отмечено алкилирование имидазольного кольца этиловыми эфирами непредельных фосфоновых кислот.

- Проведены испытания ряда впервые полученных β -аминоалкил- и β -аминоалкенилфосфонатов на биологическую активность. Обнаружено высокая противогрибковая активность практически всех исследуемых β -аминофосфонатов. Выявлено, что β -аминоалкилфосфонаты обладают бактерицидной активностью по отношению к кишечной и синегнойной палочкам и штаммам золотистого стафилококка.

Практическая значимость работы. Разработаны простые и удобные методы синтеза β -аминофункционализированных ФОС на основе реакций присоединения азотсодержащих бифункциональных и гетероциклических реагентов к ненасыщенным производным четырехкоординированного фосфора. Некоторые из впервые полученных функционализированные ФОС проявляют бактерицидный эффект и противогрибковую активность.

Личный вклад автора заключается в постановке целей и задач исследований, выборе объектов, проведении эксперимента, анализе экспериментальных данных, обработке и обобщении результатов, а также формулировании выводов.

Апробация работы. Результаты работы докладывались и обсуждались на VII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета “Материалы и технологии XXI века” (Казань, 2007), XVII Международной конференции по химии фосфора (Хиамен, Китай, 2007), XV Международной конференции по химии соединений фосфора (Санкт-Петербург, 2007), XXI и XXII Международных конгрессах по химии гетероциклических соединений (Сидней, Австралия, 2007; С.-Джонс, Канада, 2009), XVII Международной конференции по химической термодинамике (Казань, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи и тезисы 6 докладов в материалах международных и региональной конференций.

Структура и объем работы. Работа изложена на 126 страницах, включает 11 таблиц, 28 рисунков, 20 схем и библиографию из 98 ссылок. Диссертация состоит из введения, трёх глав и выводов работы. В первой главе, представляющей собой литературный обзор, обобщен и систематизирован материал по методам синтеза β -аминофосфонатов. Во второй главе изложены результаты собственных исследований. Третья глава содержит описание проведенных экспериментов.

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета и является частью исследований, проводимых в соответствии с госбюджетными темами МОиН РФ «Теоретическое и экспериментальное исследование взаимосвязи структуры и реакционной способности органических соединений фосфора различной координации, а также производных других переходных элементов, и разработка на его основе эффективных методов синтеза новых типов веществ» (рег. № 01200106137) и «Новое поколение биоактивных, комплексообразующих, экстракционных, ионофорных, мембрано-транспортных и других практически полезных веществ на основе полифункциональных соединений фосфора: синтетический, структурный и механистический аспекты» (рег. № 01200609690). Исследования проводились при финансовой поддержке совместного гранта американского фонда CRDF и Минобрнауки РФ «Basic Research and Higher Education» (грант № REC-007).

Научным консультантом диссертационной работы по выполнению квантово-химических расчетов является к.х.н., профессор Хусаинов Михаил Абзалович.

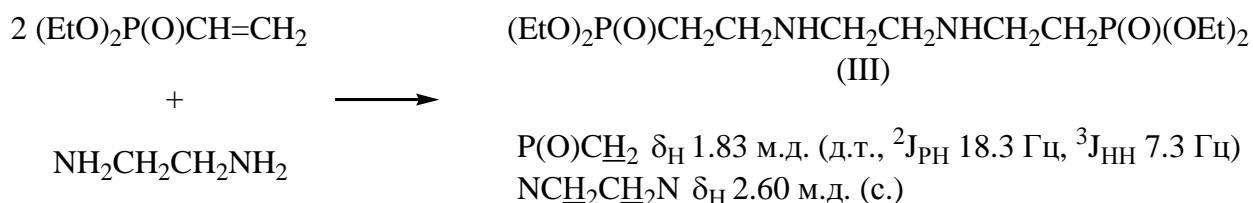
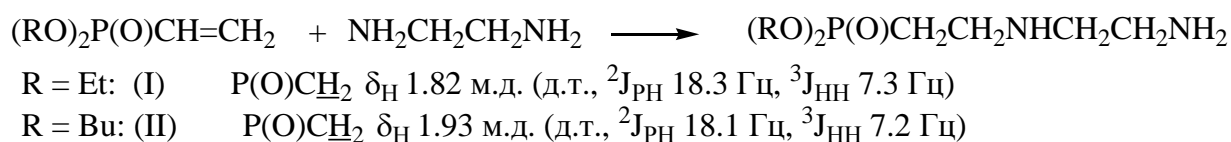
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Один из наиболее удобных методов получения функционализированных β -аминоорганической группой ФОС основан на реакциях присоединения первичных и вторичных аминов к ненасыщенным производным кислот

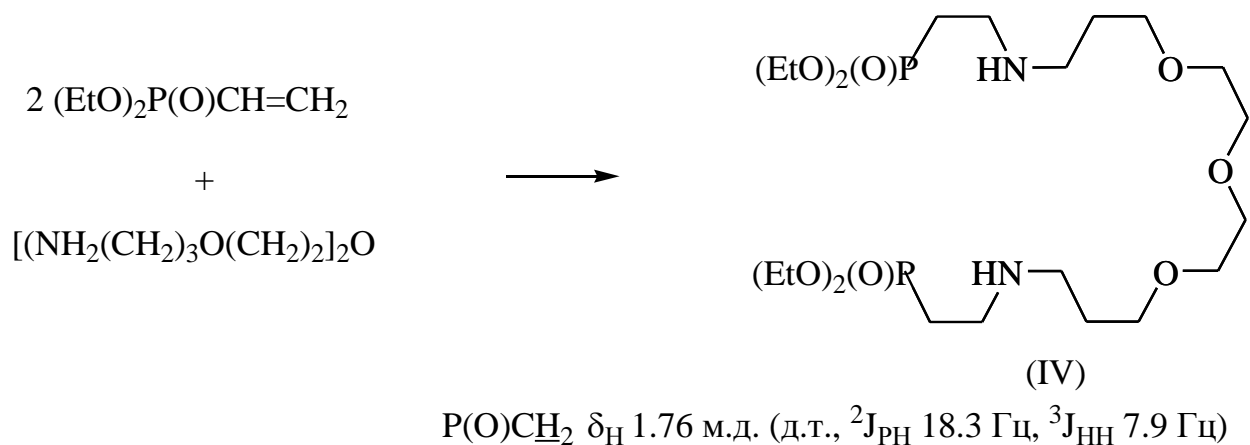
четырёхкоординированного фосфора. В литературе полно описаны реакции присоединения моноаминов к непредельным ФОС. Вместе с тем, опубликовано лишь небольшое число работ, посвященных изучению реакций бифункциональных азотсодержащих нуклеофильных реагентов с ненасыщенными фосфорорганическими субстратами.

1. Реакции эфиров винилфосфоновой кислоты с бифункциональными нуклеофильными реагентами

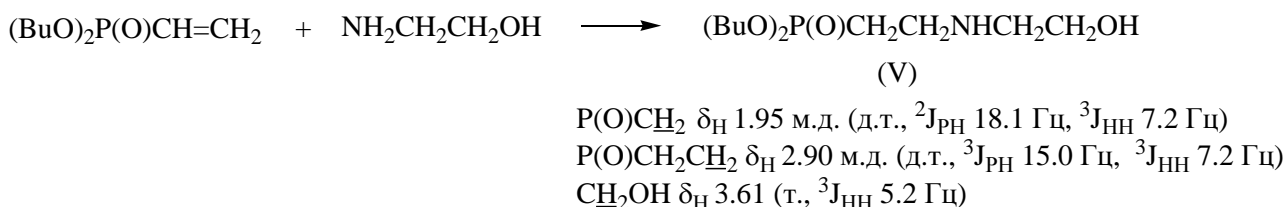
С целью получения новых функционализированных аминорганическими группами ФОС с потенциальной биологической активностью нами изучено взаимодействие диэтиловых и дибутиловых эфиров винилфосфоновой кислоты с 1,2-диаминоэтаном. Исследование структуры и состава продуктов присоединения методами ИК, ЯМР ^1H , ^{31}P и масс-спектропии позволило установить, что в зависимости от соотношения исходных реагентов могут быть получены как моно-, так и дифосфонаты с ориентацией аминорганической группы бинуклеофильного реагента на β -углеродный атом непредельного субстрата.



С триоксатридекандиамином диэтилвинилфосфонат реагирует в присутствии воды в качестве растворителя, образуя с высоким выходом продукт присоединения состава 2:1 (IV).



В отличие от диаминов этаноламин обладает двумя различными нуклеофильными реакционными центрами, обуславливая теоретическую возможность образования продуктов присоединения с участием каждого из этих центров. На основании анализа данных ЯМР ^1H , ^{31}P и масс-спектропии нами установлено, что взаимодействие винилфосфоната с этаноламином приводит к образованию единственного продукта регио- и хемоселективного присоединения состава 1:1 с участием только аминогруппы бинуклеофильного реагента (V).



На основе реакций этаноламина с винилфосфонатом разработан эффективный метод регио- и хемоселективного синтеза новых ФОС, функционализированных 2-гидроксиэтиламиногруппами. Наличие гидроксильного фрагмента в молекуле открывает возможность получения солевых структур, хорошо растворимых в воде, что важно для биологически активных веществ.

Экспериментально установленная нами хемоселективность присоединения этаноламина к винилфосфонату находится в согласии с квантовохимическими расчетами термодинамических характеристик реакций (схемы а-с):

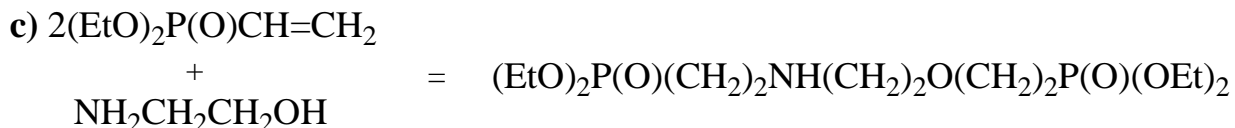
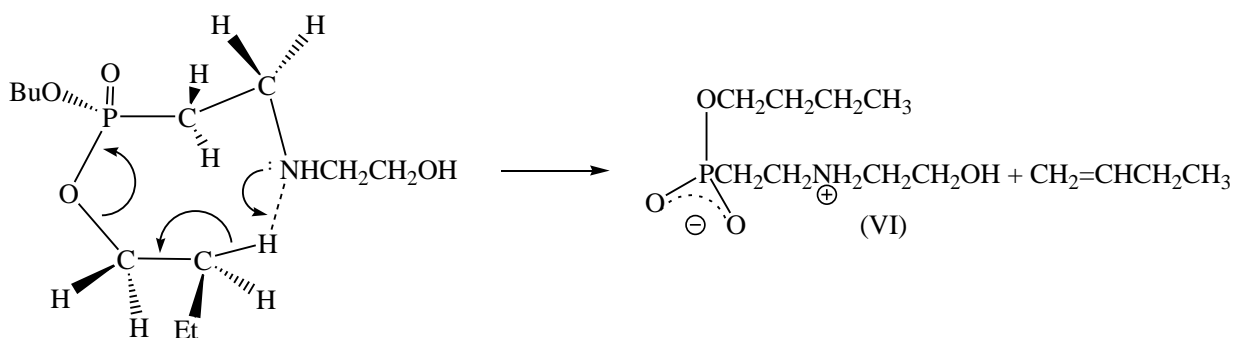


Таблица 1. Значения термодинамических характеристик реакций

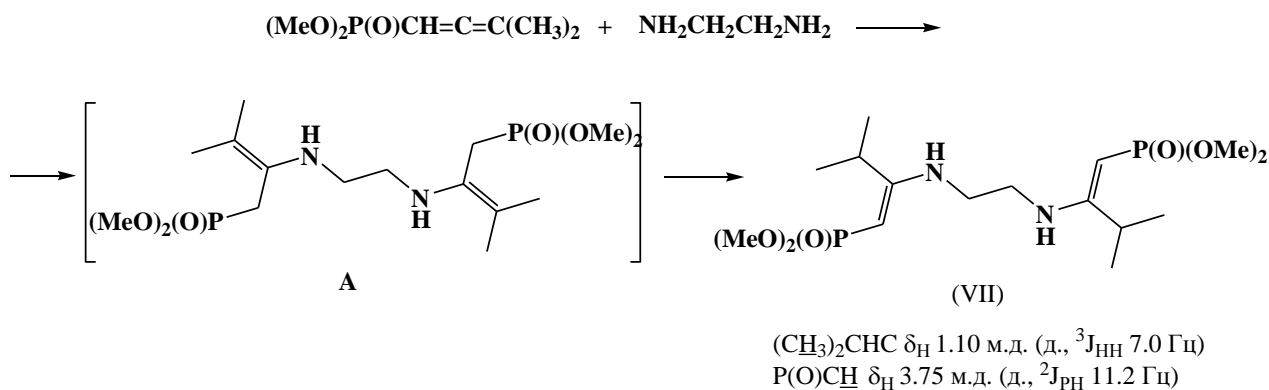
Схема реакции	ΔG°_{298} кДж/моль	ΔH°_{298} кДж/моль
a)	-22.7	-257.3
b)	11.7	-47.4
c)	-4.0	-109.0

Сопоставление ΔG и ΔH реакций показывает, что наиболее выгодное термодинамически разрешенное направление реакции соответствует схеме **a**, приводящее к продукту хемоселективного присоединения к кратной связи винилфосфоната с участием аминогруппы бифункционального нуклеофильного реагента. Образование продукта присоединения с участием гидроксильной группы термодинамически невозможно при стандартных условиях в газовой фазе, так как ΔG этой реакции имеет положительное значение (схема **b**). Вероятность образования аддукта 2:1 из исходных реагентов незначительна, но теоретически возможна (схема **c**). В связи с этим, нами была предпринята попытка получения продукта присоединения этаноламина к винилфосфонату состава 2:1 в иных, более жестких температурных условиях. В результате был получен белый порошок, нерастворимый в органических растворителях, но растворимый в воде. На основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P -спектроскопии и элементного анализа для образовавшегося соединения была установлена структура цвиттер-иона (**VI**). Образование цвиттер-иона (**VI**), по-видимому, может происходить по следующей схеме:



2. Реакции эфиров алленилфосфоновых кислот с диаминами

Известно, что фосфорилированные аллены проявляют высокую реакционную способность в реакциях различного типа, в частности легко присоединяют нуклеофильные реагенты по 1,2-кратной связи кумуленовой системы. С целью получения новых алкенилфосфонатов, β -функционализированных аминорганильными группами, нами исследовано взаимодействие эфиров 3-метил-1,2-бутадиенилфосфоновой кислоты с 1,2-диаминоэтаном.



По-видимому, первоначально присоединение диамина проходит с образованием енамина (A), что согласуется с поляризацией кратных связей алленовой системы за счет присутствия акцепторной фосфорильной группы, который затем изомеризуется в продукт реакции (VII).

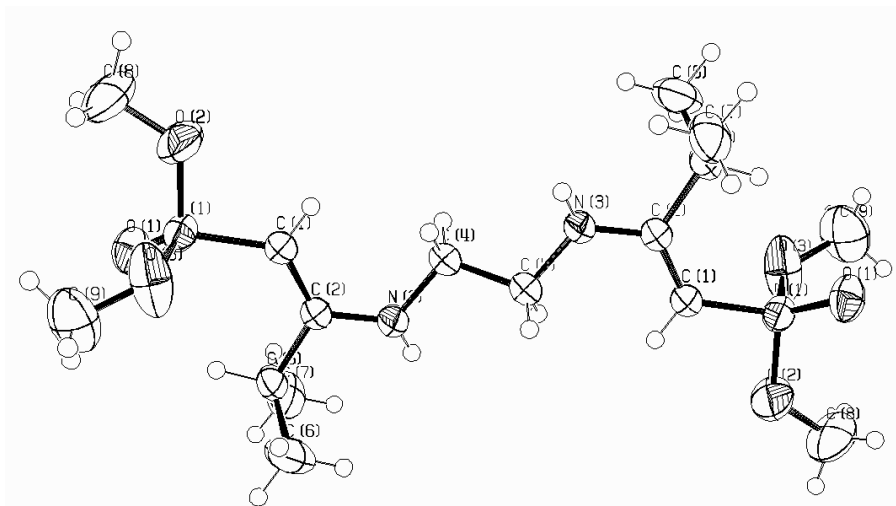


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **(VII)** в кристалле.

Известно, что для соединений подобного строения характерна имин-енаминная таутомерия. Однако согласно данным ЯМР ^1H и ^{31}P -спектроскопии соединение **(VII)** в метанольном растворе существует исключительно в енаминой форме.

По аналогичной схеме диаминоэтан взаимодействует с диэтиловым эфиром 3-метил-1,2-бутадиенилфосфоновой кислоты с образованием кристаллического соединения **(VIII)**.

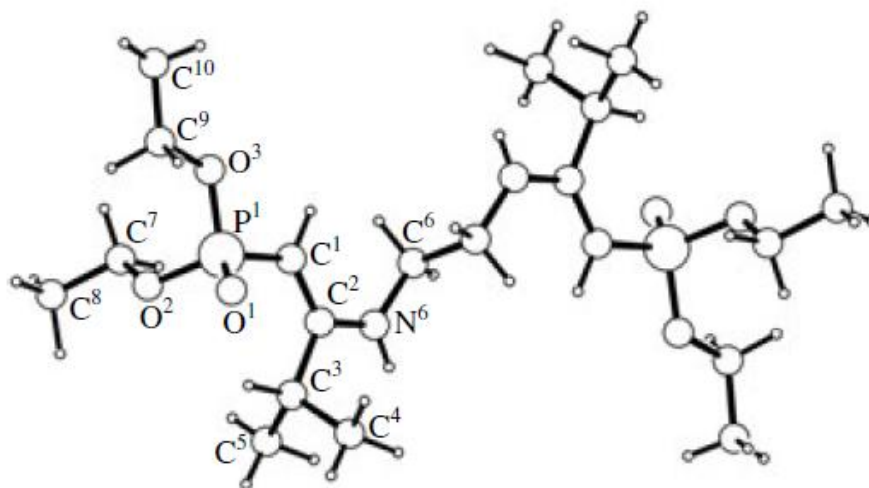
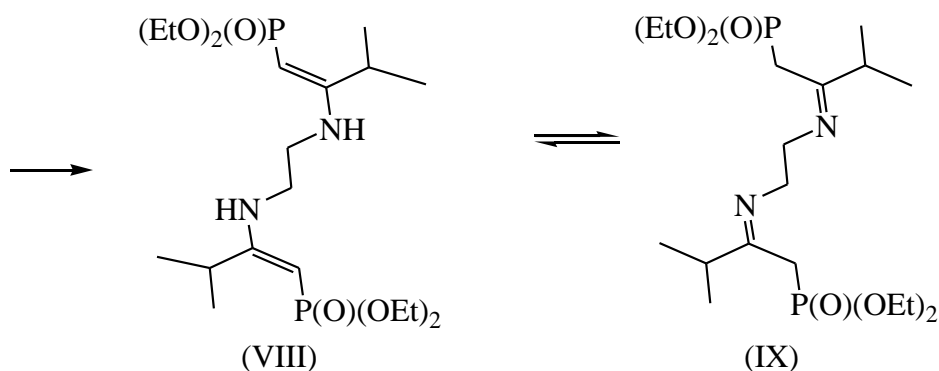
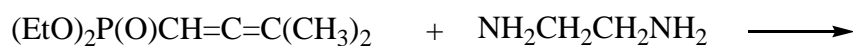


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **(VIII)** в кристалле.

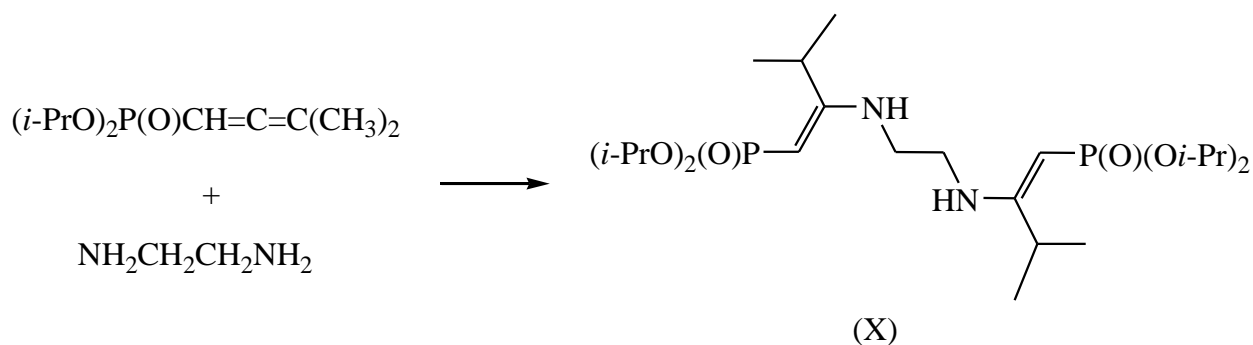
Согласно данным спектров ЯМР ^1H и ^{31}P продукт присоединения **(VIII)** существует в растворе хлороформа в таутомерном равновесии с иминной формой **(IX)**.



$\text{P}(\text{O})\text{CH} \delta_{\text{H}} 3.62 \text{ м.д. (д., } ^2J_{\text{PH}} 10.4 \text{ Гц)}$

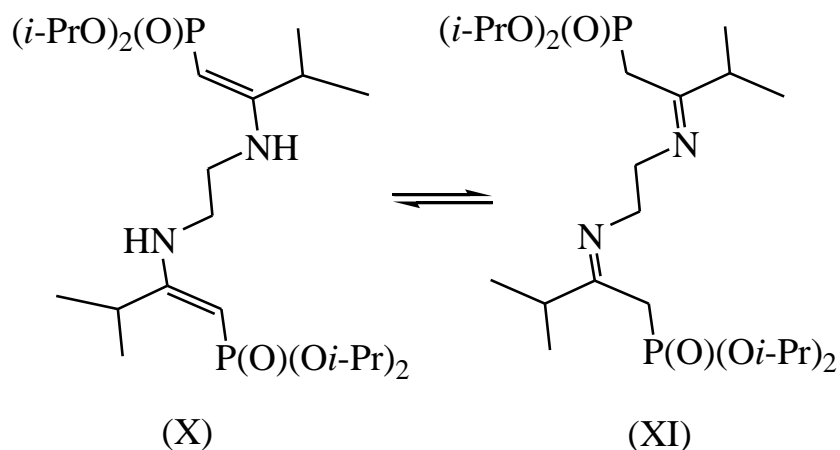
$\text{P}(\text{O})\text{CH}_2 \delta_{\text{H}} 3.01 \text{ м.д. (д., } ^2J_{\text{PH}} 22.8 \text{ Гц)}$

Образование аддукта состава 2:1 отмечено нами и при взаимодействии диизопропилового эфира 3-метил-1,2-бутадиенилфосфоновой кислоты с диаминоэтаном. Найдено, что продукт реакции в растворе диметилсульфоксида существует в енаминой форме (X).



$\text{P}(\text{O})\text{CH} \delta_{\text{H}} 3.55 \text{ м.д. (д., } ^2J_{\text{PH}} 9.5 \text{ Гц)}$

С помощью ЯМР ^{31}P -спектроскопии нами было установлено, что таутомерное равновесие имин-енаминных форм продукта присоединения зависит от типа используемого растворителя.



При растворении продукта реакции (**X**) в тетрахлорметане, бензоле, хлороформе, ацетонитриле в спектре ЯМР ^{31}P наблюдается несколько интенсивных сигналов, принадлежащих енаминным (E,Z) и иминным формам (E,Z). При использовании в качестве растворителя диметилсульфоксида или диметилформамида спектр ЯМР ^{31}P содержит один интенсивный сигнал, принадлежащий согласно данным ЯМР ^1H и ^{13}C енамину (**X**). Отмечено, что использование полярных растворителей, способных образовывать водородные связи, смещает таутомерное равновесие в сторону енаминой формы.

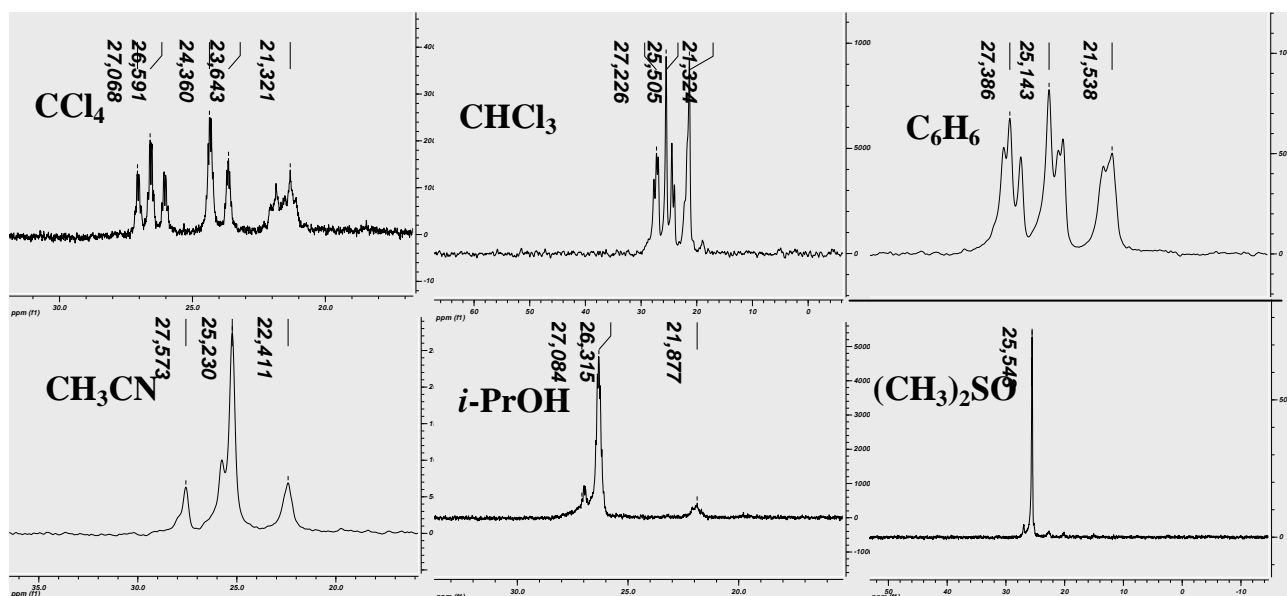
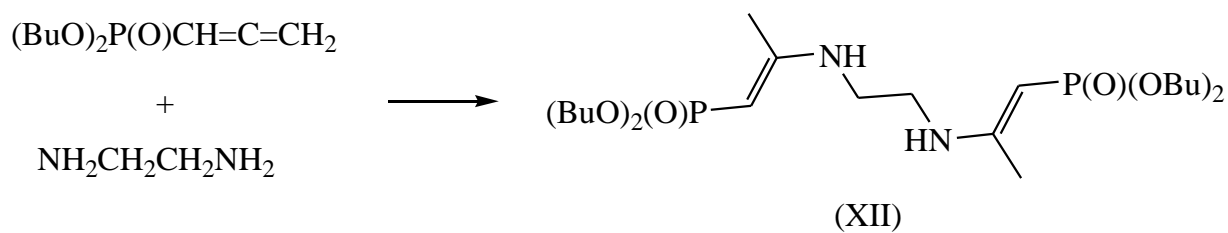


Рис. 3. Спектры ЯМР ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ соединения (**X**), записанные в различных растворителях.

Ряд непредельных фосфонатов нами был расширен до производных незамещенной алленилфосфоновой кислоты. Взаимодействие дибутилового эфира 1,2-пропадиенилфосфоновой кислоты с диаминоэтаном приводит к образованию енамина (**XII**), структура которого установлена на основании данных рентгеноструктурного анализа и спектров ЯМР ^1H и ^{31}P .



$\text{CH}_3\text{C}=\delta_{\text{H}} 1.98$ м.д. (с.)

$\text{P}(\text{O})\text{CH}\delta_{\text{H}} 3.61$ м.д. (д., $^2J_{\text{PH}} 9.5$ Гц)

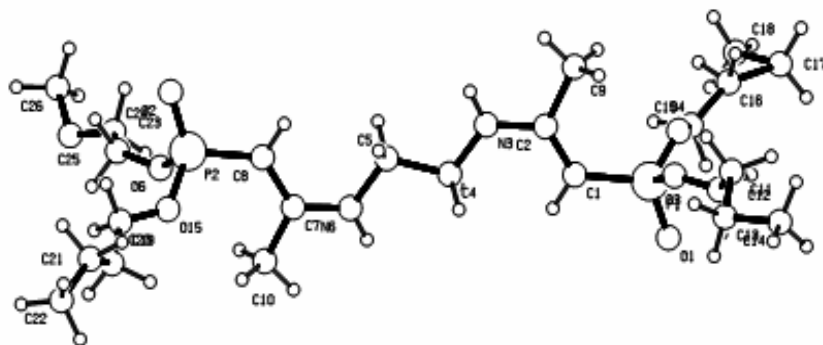


Рис. 4. Молекулярная структура соединения (XII) в кристалле.

Молекулы аддукта за счет присутствия межмолекулярных водородных связей N-H \cdots O-типа образуют в кристалле двумерную сетку.

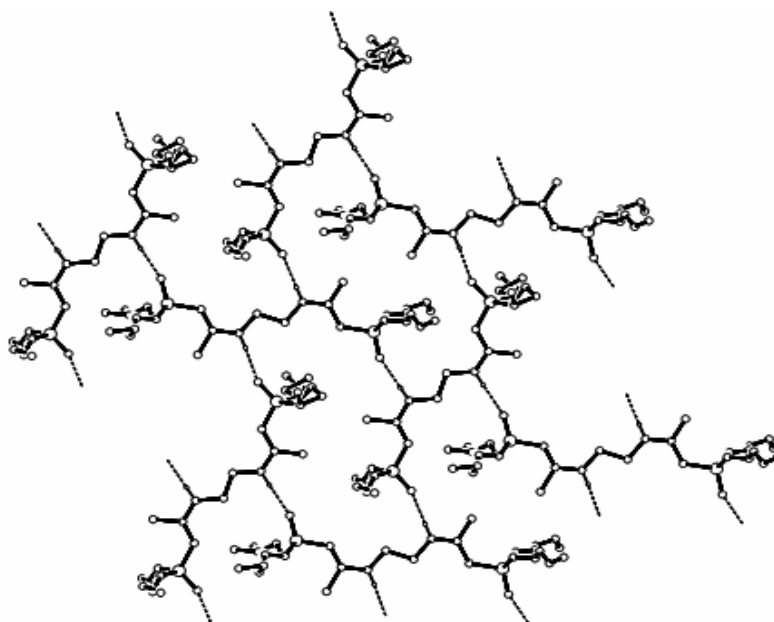
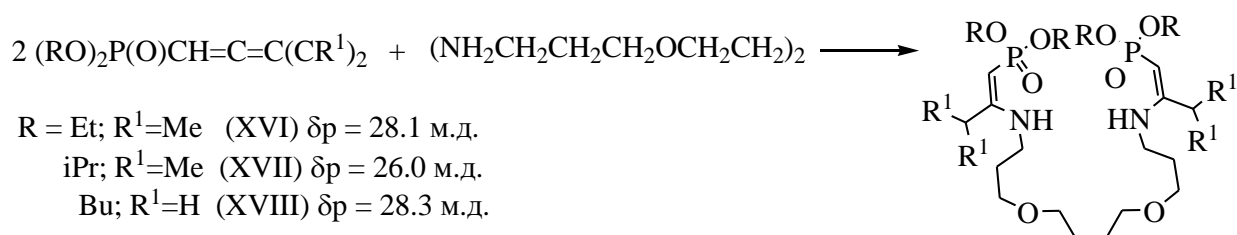
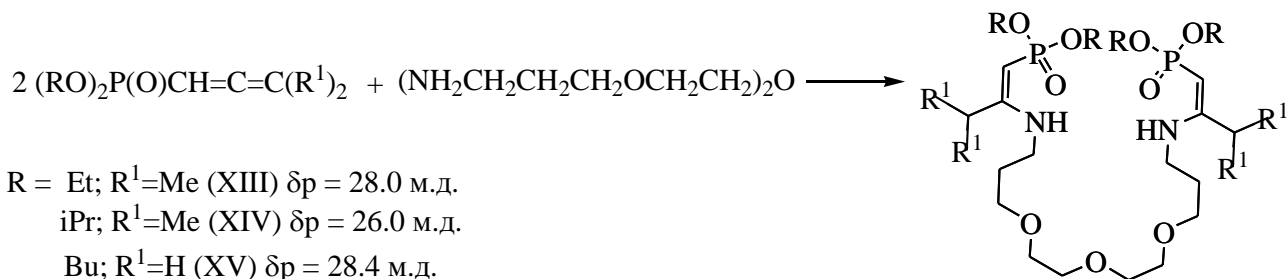


Рис. 5. Водородные связи в кристалле соединения (XII).

Образование продуктов присоединения енаминой структуры (XIII-XVIII)

отмечено нами и при взаимодействии эфиров алленилфосфоновых кислот с 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамином и 4,9-диокса-1,12-додекандиамином.

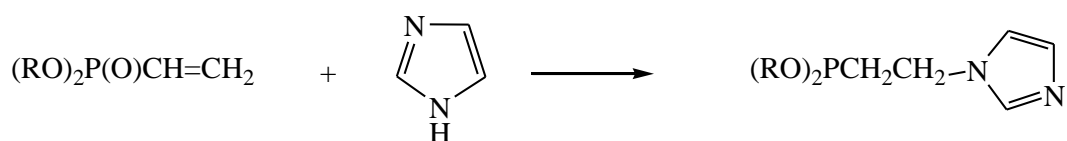


Таким образом, присоединение открытоцепных первичных диаминов к эфирам алленилфосфоновых кислот приводит к образованию дифосфонатов, симметрично связанных между собой диаминоорганическим мостиком.

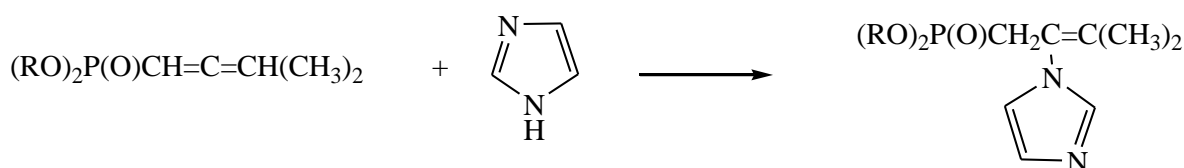
3. Реакции ненасыщенных производных четырехкоординированного фосфора с гетероциклическими соединениями

С целью получения соединений, функционализированных азотсодержащими гетероциклическими группировками, обладающими фармакофорными свойствами, нами было изучены реакции имидазола с эфирами непредельных фосфоновых кислот. Нами установлено, что взаимодействие имидазола с алленил- и винилфосфонатами происходит с ориентацией атома азота гетероцикла к β -углеродному атому непредельного субстрата с образованием функционализированных алкенил- и алкилфосфонатов. Вместе с тем, отмечено, что этиловые эфиры непредельных

фосфоновых кислот проявляют алкилирующие свойства по отношению к имидазолу.

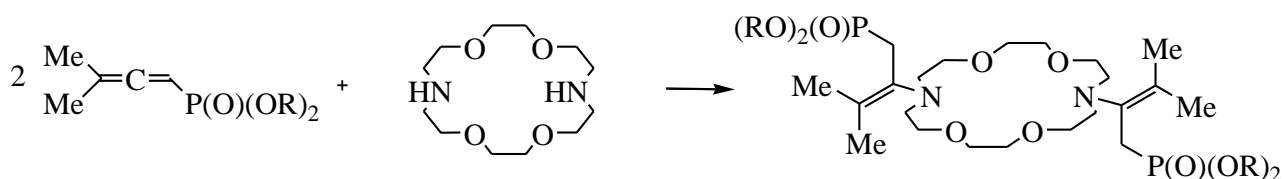


R = Et; $P(O)CH_2$ δ_H 2.14 м.д. (м., $^2J_{PH}$ 18.9 Гц) (XIX)
 Bu; $P(O)CH_2$ δ_H 2.42 м.д. (м., $^2J_{PH}$ 18.7 Гц) (XX)



R = Et; $P(O)CH_2$ δ_H 2.86 м.д. (м., $^2J_{PH}$ 21.3 Гц) (XXI)
*i*Pr; $P(O)CH_2$ δ_H 2.68 м.д. (м., $^2J_{PH}$ 21.2 Гц) (XXII)

Известно, что модифицирующие платформу макроцикла фосфорсодержащие группировки усиливают комплексообразующие и экстракционные свойства таких лигандов по отношению к различным ионам. Нами впервые были исследованы реакции диэтил- и диизопропил-3-метил-1,2-бутадиенилфосфонатов с таким макроциклическим диамином, как 1,10-диаза-18-краун-6.



R = Et; $P(O)CH_2$ δ_H 2.66 м.д. (д., $^2J_{PH}$ 22.0 Гц) (XXIII),
*i*Pr; $P(O)CH_2$ δ_H 2.61 м.д. (м., $^2J_{PH}$ 22.1 Гц) (XXIV)

Присоединение диазакраун-эфира идет с атакой атома азота на *sp*-гибридизированный углеродный атом алленовой системы.

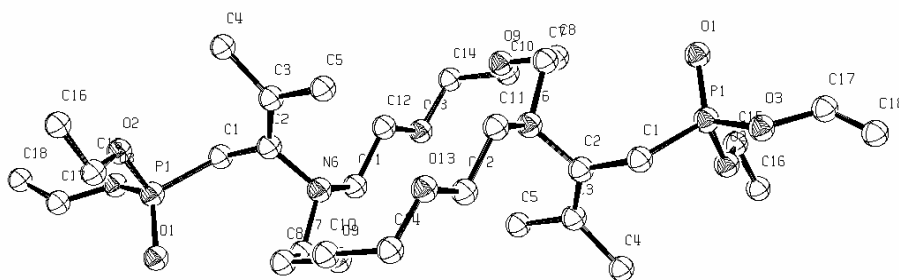


Рис. 6. Молекулярная структура соединения (XXIII).

В результате получены аддукты состава 2:1 с анти-расположением алкенилфосфорильных группировок относительно плоскости краун-эфира.

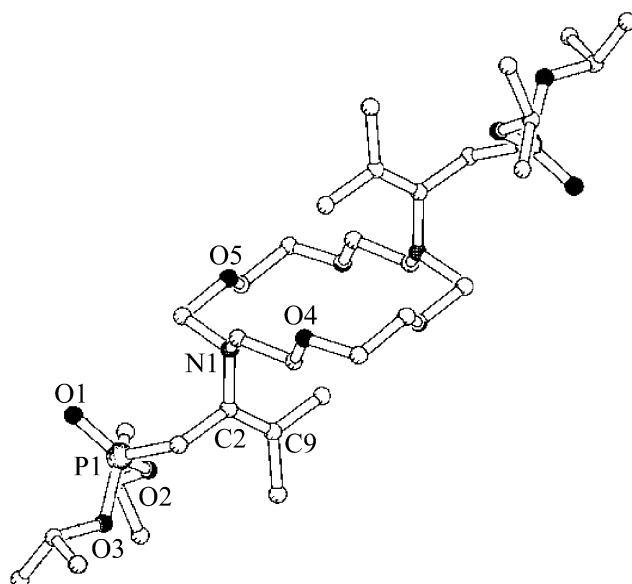


Рис. 7. Молекулярная структура соединения (XXIV).

Нами было проведено сравнительное изучение экстракционных свойств исходного краун-эфира, дифосфорилированных макроциклов, 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамина и его фосфорилированных производных. Экстракционные свойства этих соединений изучались по отношению к четырем пикратам MPic ($M = Li^+, Na^+, K^+, NH_4^+$). Из данных, приведенных в таблице 2, видно, что фосфорилирование диазакраун-эфира приводит к увеличению экстракционной способности пикратов натрия и калия. Вместе с тем, для фосфорилированных производных триоксатридекандиамина наблюдается тенденция более эффективной экстракции катионов аммония.

Таблица 2. Данные пикратной экстракции диазакраун-эфира, триоксатридекандиамина и их фосфорилированных производных (в %).

Экстрагент	КАТИОН			
	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺
	3.6	2.8	3.1	33.0
	3.1	5.4	6.0	47.0
	5.2	21.3	23.8	31.9
	23.5	22.1	22.8	75.9
	27.4	15.4	16.9	82.6
	17.7	6.4	7.9	86.7

Известно, что многие из β -аминофункционализированных ФОС обладают выраженной биологической активностью. Испытания, проведенные совместно с НИИ эпидемиологии и микробиологии позволили установить, что некоторые из полученных нами β -аминофосфонатов проявляют высокую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*, а также оказывают бактерицидное действие на колонии кишечной, синегнойной палочки, протей и штаммы золотистого стафилококка.

Таблица 3. Результаты исследования чувствительности некоторых патогенных микроорганизмов к соединению $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (II).

вид микроорганизма	Концентрация соединения (II)				
	1 %	0,1%	0,01%	0,001%	0,0001%
<i>Escherichia coli</i>	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(50 %)	-
<i>Proteus</i>	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(80 %)

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+(100 %)	+(100 %)	+ (90 %)	+ (90 %)	+ (70 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	+(100 %)	+(100 %)	+ (50 %)	-	-
<i>Candida albicans</i>	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)


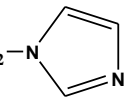
В скобках указан процент гибели микроорганизмов.

Таблица 4. Результаты исследования чувствительности некоторых патогенных микроорганизмов к соединению $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**V**).

вид микроорганизма	Концентрация соединения (V)				
	1 %	0,1%	0,01%	0,001%	0,0001%
<i>Escherichia coli</i>	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+ (50 %)
<i>Proteus</i>	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+ (95 %)	+ (70 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	+(100 %)	+(100 %)	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	+(100 %)	+(70 %)	+(70 %)	+(70 %)	+(70 %)

Замена терминальной аминогруппы в молекуле аминфосфоната (**II**) на гидроксильную ведет в целом к сохранению бактерицидной и фунгицидной активности соединения (**V**).

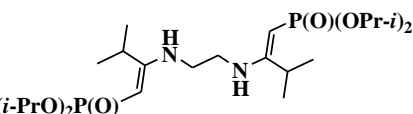
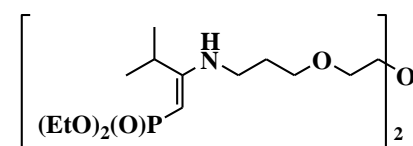
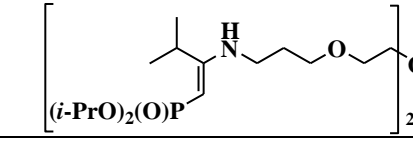
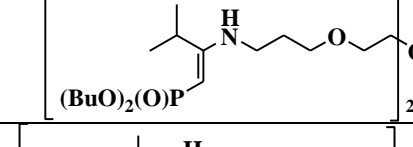
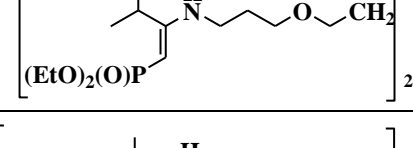
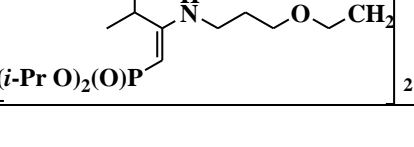
Таблица 5. Результаты исследования бактерицидного действия β -имидазолилалкенил- и алкилфосфонатов на некоторые микроорганизмы.

Соединение	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
			$\delta\alpha$	$\delta\alpha 2$
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 	+(100 %)	-	+(100 %)	+(100 %)
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)

Из приведенных в таблице 5 данных видно, что оба соединения обладают бактерицидным действием, однако колонии синегнойной палочки оказались

невосприимчивыми к действию аддукта имидазола и 3-метилбута-1,2-диенилфосфоната.

Таблица 6. Результаты испытаний полученных соединений на противогрибковую активность по отношению к *Candida albicans*.

Соединение	Концентрация вещества				
	1 %	0,1%	0,01%	0,001%	0,0001%
	+(100 %)	+(70 %)	+(50 %)	+(20 %)	-
	+(100 %)	+(100 %)	+(70 %)	+(70 %)	+(50 %)
	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)	+(100 %)
	+(100 %)	+(70 %)	+(50 %)	+(40 %)	+(40 %)
	+(100 %)	+(70 %)	+(70 %)	+(70 %)	+(70 %)
	+(100 %)	+(70 %)	+(70 %)	+(70 %)	+(70 %)

Таким образом, данные таблиц 3 – 6 свидетельствуют о том, что впервые полученные нами алкил- и алкенилфосфонаты, β-функционализированные аминоорганическими группировками, являются перспективными в плане дальнейшего изучения их биологической активности.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. На основе реакций винил- и алленилфосфонатов с 1,2-диаминоэтаном, 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамином и 4,9-диокса-1,12-додекандиамином разработан простой и удобный метод синтеза β -функционализированных аминоорганическими группировками фосфорорганических соединений.
2. Установлено, что полученные β -аминоалкенилфосфонаты в растворах существуют в виде смеси иминной и енаминой форм. Выявлено влияние используемого растворителя на таутомерное равновесие.
3. Показано, что дибутилвинилфосфонат регио- и хемоселективно взаимодействует с аминогруппой этаноламина с образованием β -аминоалкилфосфоната, содержащего в своем составе 2-гидроксиэтильную группу. Выдерживание реакционной смеси в более жестких температурных условиях ведет образованию цвиттер-иона - бутил-2-(2-гидроксиэтиламмоний)этилфосфоната.
4. Установлено, что присоединение 1,10-диаза-18-крауна-6 происходит с атакой атома азота на *sp*-гибридизированный углеродный атом алленовой системы. В результате получены аддукты состава 2:1 с анти-расположением алкенилфосфорильных группировок относительно плоскости краун-эфира. Введение двух фосфонатных фрагментов в молекулу диаза-18-крауна-6 увеличивает экстракционную способность катионов натрия и калия, а фосфорилирование триоксатридекандиамин приводит к селективной экстракции катионов аммония.
5. Взаимодействие имидазола с алленил- и винилфосфонатами происходит с ориентацией атома азота гетероцикла к β -углеродному атому непредельного субстрата с образованием функционализированных алкенил- и алкилфосфонатов. Отмечена высокая алкилирующая способность этиловых эфиров непредельных фосфоновых кислот в отношении имидазольного кольца.
6. Обнаружено эффективное противогрибковое действие ряда впервые полученных β -аминофосфонатов. Установлено бактерицидное действие β -

аминоалкилфосфонатов в отношении кишечной, синегнойной палочки и штаммов золотистого стафилококка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Хусаинова, Н.Г. Реакции алленил- и винилфосфонатов с имидазолом / Н.Г. Хусаинова, Е.А. Бердников, О.А. Мостовая, С.М. Рыбаков, Р.А. Черкасов // Журн. орг. химии. - 2007. – Т. 43, вып. 11. - С. 1732 – 1735.
2. Хусаинова, Н.Г. Реакция диэтил-3-метилбута-1,2-диен-1-илфосфоната с 1,2-диаминоэтаном / Н.Г. Хусаинова, И.А. Литвинов, Д.Б. Криволапов, Е.А. Бердников, Ю.А. Соколов, С.М. Рыбаков и Р.А. Черкасов // Журн. орг. химии. – 2007. - Т. 43, вып. 3. - С. 461 – 462.
3. Khusainova, N.G. 1,10-Diaza-18-crown-ether, modified by phosphonate pendant arms - synthesis, structure, and picrate extraction properties / N.G. Khusainova, S.M. Rybakov, D.A. Safin, D.B. Krivolapov, and I.A. Litvinov // Z. Anorg. Allg. Chem. – 2008. - Vol. 634, № 11. - P. 1836 – 1838.
4. Khusainova, N.G. Interaction of Vinylphosphonates with 1,2-Diaminoethane and Ethanolamine / N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, E.A. Berdnikov, S.M. Rybakov, R.A. Cherkasov // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2009. - Vol. 184, № 4. – P. 865 – 871.
5. Рыбаков, С.М. Синтез новых бета-функционализированных азотсодержащими группировками соединений с потенциальной биологической активностью на основе ненасыщенных фосфонатов / С.М. Рыбаков, Н.Г. Хусаинова, И.А. Литвинов, Д.Б. Криволапов, Е.А. Бердников, Р.А. Черкасов // Тезисы докладов VII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». Казань, 2007. - С. 102.
6. Cherkasov, R.A. Synthesis of new β -amino-derivates of alkenylphosphonates / R.A. Cherkasov, N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, E.A. Berdnikov, S.M. Rybakov.

// Book of Abstracts of 17th International Conference on Phosphorus Chemistry. Xiamen, China, 2007. – P. 114.

7. Khusainova, N.G. New beta-aminofunctionalized phosphonates with potential biological activity / N.G. Khusainova, E.A. Berdnikov, S.M. Rybakov, M.A. Khusainov, R.A. Cherkasov // Book of Abstracts of XV-th International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. Saint-Petersburg, Russia, 2007. - P. 60.

8. Khusainova, N.G. Reactions of the nitrogen heterocyclic compounds with unsaturated organophosphorus derivatives /. N.G. Khusainova, M.A. Khusainov, O.A. Mostovaya, E.A. Berdnikov, S.M. Rybakov, R.A. Cherkasov // Book of Abstracts of 21st International Congress for Heterocyclic Chemistry. Sydney, Australian, 2007. - P. 241.

9. Khusainov, M.A. Thermodynamical justifications of direction of allenylphosphonates – diaminoethane interaction / M.A. Khusainov, N.G. Khusainova, S.M. Rybakov, V.P. Barabanov, Yu.G. Galyametdinov // Book of Abstracts of XVII International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia. Kazan, Russia, 2009. – P. 278.

10. Khusainova, N.G. Reactions of 1,10-Diaza-18-crown-6 with Allenylphosphonates / N.G. Khusainova, S.M. Rybakov, D.A. Safin, M.A. Khusainov, A.G. Khakimulina, R.A. Cherkasov // Book of Abstracts of 22st International Congress for Heterocyclic Chemistry. St.-Johns, Canada, 2009. – PO - 27.